

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
10 septembre 2004 (10.09.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/076659 A3

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C12N 15/01, 9/10, C12P 13/06, 13/08, 13/12

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2004/000354

(22) Date de dépôt international :
17 février 2004 (17.02.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
03/01924 18 février 2003 (18.02.2003) FR
03/05768 14 mai 2003 (14.05.2003) FR
03/05769 14 mai 2003 (14.05.2003) FR
03/13054 6 novembre 2003 (06.11.2003) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
METABOLIC EXPLORER [FR/FR]; Biopôle Clermont-Limagne, F-63360 Saint Beauzire (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : CHATEAU, Michel [FR/FR]; Les Baumettes, Appt 47 - Bât E1, F-63200 Riom (FR). GONZALEZ, Benjamin [FR/FR]; 15, rue de l'Horloge, F-63200 Riom (FR). MEY-NIAL-SALLES, Isabelle [FR/FR]; 15, chemin Montroux, F-31450 Fourquevaux (FR). SOUCAILLE, Philippe,

Nöel, Paul [FR/FR]; Chant du Coucou, F-31450 Deyme (FR). ZINK, Olivier [FR/FR]; 8, avenue Auguste Wicky, F-68100 Mulhouse (FR).

(74) Mandataires : MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet Regimbeau, 129, rue Servient, F-69326 Lyon Cedex 03 (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: METHOD FOR THE PRODUCTION OF EVOLVED MICROORGANISMS WHICH PERMIT THE GENERATION OR MODIFICATION OF METABOLIC PATHWAYS

(54) Titre : PROCEDE DE PREPARATION DE MICROORGANISMES EVOLUES PERMETTANT LA CREATION OU LA MODIFICATION DE VOIES METABOLIQUES

(57) Abstract: The invention relates to a novel method for the preparation of evolved microorganisms which permit a modification of metabolic pathways, characterised in comprising the following steps: a) production of a modified microorganism by genetic modification of initial microorganism cells such as to inhibit the production of or the consumption of a metabolite when the microorganism is cultivated in a defined medium which also affects the capacity of the microorganism for growth, b) culture of the modified microorganisms previously obtained in said defined medium to induce evolution in said cells where it might be necessary to add a co-substrate to the defined medium in order to permit said evolution, c) selection of the cells of modified microorganisms which are capable of developing in the defined medium, optionally with a co-substrate. The invention also relates to the strains of evolved microorganisms obtained thus, the genes evolved which code for evolved proteins which may be obtained by means of said method and the use of said evolved microorganisms, genes or proteins in a biotransformation method.

(57) Abrégé : La présente invention concerne un nouveau procédé de préparation de microorganismes évolués, permettant une modification des voies métaboliques, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes : a) obtention d'un microorganisme modifié par modification génétique des cellules d'un microorganisme initial de manière à inhiber la production ou la consommation d'un métabolite lorsque le microorganisme est cultivé sur un milieu défini, affectant ainsi la capacité de croissance du microorganisme, b) culture des microorganismes modifiés précédemment obtenus sur ledit milieu défini pour le faire évoluer, il peut être nécessaire d'ajouter un co-substrat au milieu défini afin de permettre cette évolution, a) sélection des cellules de microorganismes modifiés capables de se développer sur le milieu défini, éventuellement avec un co-substrat. L'invention concerne également les souches de microorganismes évolués ainsi obtenus, les gènes évolués codant pour des protéines évoluées susceptibles d'être obtenues par le procédé selon l'invention et l'utilisation desdits microorganismes, gènes ou protéines évolués dans un procédé de biotransformation.

WO 2004/076659 A3



— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

(88) Date de publication du rapport de recherche internationale: 16 décembre 2004

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2004/000354

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C12N15/01 C12N9/10 C12P13/06 C12P13/08 C12P13/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C12N C12P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, FSTA, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 93/17112 A (GENENCOR INT) 2 September 1993 (1993-09-02) cited in the application the whole document	1-4, 7-17,29, 30,35 18-24, 27,28, 31-34
X Y	----- WO 02/051231 A (SCHROEDER HARTWIG ;BASF AG (DE); POMPEJUS MARKUS (DE); ZELDER OSKA) 4 July 2002 (2002-07-04) page 38, line 37 - page 40, line 17 page 62, line 29 - page 63, line 15; example 7 ----- -/--	1-4, 7-17,29, 30,35 18-24, 27,28, 31-34

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 September 2004

Date of mailing of the international search report

04 11. 2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Devijver, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2004/000354

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FLAVIN M ET AL: "ENZYMATIC SYNTHESIS OF HOMOCYSTEINE OR METHIONINE DIRECTLY FROM O-SUCCINYL-HOMOSERINE" BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA, AMSTERDAM, NL, vol. 132, no. 2, 15 March 1967 (1967-03-15), pages 400-405, XP008028828 ISSN: 0006-3002 cited in the application	11-24, 27,28,35
Y	the whole document	18-24, 27,28
X	----- SMITH I K ET AL: "UTILIZATION OF S-METHYLCYSTEINE AND METHYLMERCAPTAN BY METHIONINELESS MUTANTS OF NEUROSPORA AND THE PATHWAY OF THEIR CONVERSION TO METHIONINE. II. ENZYME STUDIES" BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA, AMSTERDAM, NL, vol. 184, no. 1, 17 June 1969 (1969-06-17), pages 130-138, XP008028840 ISSN: 0006-3002 cited in the application	11-17, 29-35
Y	the whole document	31-34
X	----- MAY OLIVER ET AL: "Inverting enantioselectivity by directed evolution of hydantoinase for improved production of L-methionine" NATURE BIOTECHNOLOGY, NATURE PUBLISHING, US, vol. 18, no. 3, March 2000 (2000-03), pages 317-320, XP002154849 ISSN: 1087-0156 the whole document	1-4,7, 9-16,35
A	----- WO 02/083892 A (MARLIERE PHILIPPE ; POCHET SYLVIE (FR); BOUZON MADELEINE (FR); CENTRE) 24 October 2002 (2002-10-24) cited in the application claims 1-30	1,2, 7-11, 13-16,35
A	----- DUCHANGE N ET AL: "E.coli metB and metL (5' end) genes coding for cystathione gamma-synthase and aspartokinase II-homoserine dehydrogenase II" EMBL, 13 June 1985 (1985-06-13), XP002274156 the whole document	16-28
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2004/000354

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KAWASHIMA T ET AL: "Cystathionine beta lyase / O-succinylhomoserine lyase" EMBL, 1 October 2001 (2001-10-01), XP002274157 the whole document	16-25, 27,28
A	----- ARNOLD F H ET AL: "OPTIMIZING INDUSTRIAL ENZYMES BY DIRECTED EVOLUTION" ADVANCES IN BIOCHEMICAL ENGINEERING, BIOTECHNOLOGY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 58, 1997, pages 1-14, XP000891392 ISSN: 0724-6145 the whole document	1-11
A	----- WEISSBACH H ET AL: "REGULATION OF METHIONINE SYNTHESIS IN ESCHERICHIA COLI" MOLECULAR MICROBIOLOGY, BLACKWELL SCIENTIFIC, OXFORD, GB, vol. 5, no. 7, 1987, pages 1593-1597, XP001037155 ISSN: 0950-382X cited in the application the whole document	1-4,7-35
A	----- DATABASE WPI Section Ch, Week 200043 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 2000-485354 XP002265367 & JP 2000 157267 A (AJINOMOTO KK) 13 June 2000 (2000-06-13) cited in the application abstract	1-4,7-35
A	----- WO 02/18613 A (DEGUSSA) 7 March 2002 (2002-03-07) the whole document	1-4,7-35
X	----- EP 0 519 113 A (AJINOMOTO KK) 23 December 1992 (1992-12-23) examples 1,3	1-4
X	----- US 3 071 518 A (RAFELSON JR MAX E ET AL) 1 January 1963 (1963-01-01) column 2, line 55 - line 63 column 3, line 3 - line 6 -----	1-4
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2004/000354

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KASE H ET AL: "L-METHIONINE PRODUCTION BY METHIONINE ANALOG-RESISTANT MUTANTS OF CORYNEBACTERIUM GLUTAMICUM" AGRICULTURAL AND BIOLOGICAL CHEMISTRY, JAPAN SOC. FOR BIOSCIENCE, BIOTECHNOLOGY AND AGROCHEM. TOKYO, JP, vol. 39, no. 1, 1975, pages 153-160, XP009012948 ISSN: 0002-1369 the whole document -----	1-4
X	GB 2 075 055 A (AJINOMOTO KK) 11 November 1981 (1981-11-11) examples 1,5 -----	11-16,35
X	NAKAMORI S ET AL: "Mechanism of L-methionine overproduction by Escherichia coli: The replacement of Ser-54 by Asn in the MetJ protein causes the derepression of L-methionine biosynthetic enzymes" APPLIED MICROBIOLOGY AND BIOTECHNOLOGY, SPRINGER VERLAG, BERLIN, DE, vol. 52, no. 2, August 1999 (1999-08), pages 179-185, XP002242975 ISSN: 0175-7598 the whole document -----	11-16,35

Continuation of Box III

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, as follows:

1. Claims 1-4 and 7-35 (in part, where applicable)

Method for preparing evolved microorganisms allowing modification of a biosynthesis pathway of methionine; microorganisms, genes and proteins obtained by said method; and the use thereof in a biotransformation process.

2. Claims 1-4 and 7-35 (in part, where applicable)

Method for preparing evolved microorganisms allowing modification of a biosynthesis pathway of cysteine; microorganisms, genes and proteins obtained by said method; and the use thereof in a biotransformation process.

3. Claims 1-4 and 7-35 (in part, where applicable)

Method for preparing evolved microorganisms allowing modification of a biosynthesis pathway of threonine; microorganisms, genes and proteins obtained by said method; and the use thereof in a biotransformation process.

4. Claims 1-4 and 7-35 (in part, where applicable)

Method for preparing evolved microorganisms allowing modification of a biosynthesis pathway of lysine; microorganisms, genes and proteins obtained by said method; and the use thereof in a biotransformation process.

5. Claims 1-4 and 7-35 (in part, where applicable)

Method for preparing evolved microorganisms allowing modification of a biosynthesis pathway of isoleucine; microorganisms, genes and proteins obtained by said method; and the use thereof in a biotransformation process.

6. Claims 1, 2 and 7-35 (in part, where applicable)

Method for preparing evolved microorganisms allowing modification of a biosynthesis pathway of nucleic acids; microorganisms, genes and proteins obtained by said method; and the use thereof in a biotransformation process.

7. Claims 1, 2 and 7-35 (in part, where applicable)

Method for preparing evolved microorganisms allowing modification of a biosynthesis pathway of lipids; microorganisms, genes and proteins obtained by said method; and the use thereof in a biotransformation process.

8. Claims 1, 2 and 7-35 (in part, where applicable)

Method for preparing evolved microorganisms allowing modification of a biosynthesis pathway of sugars; microorganisms, genes and proteins obtained by said method; and the use thereof in a biotransformation process.

9. Claims 1, 2 and 7-35 (in part, where applicable); claims 5, 6, 36 and 37 (in full)

Method for preparing evolved microorganisms allowing modification of the metabolic pathways involved in NADPH consumption; microorganisms, genes and proteins obtained by said method; and the use thereof in a biotransformation process.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2004/000354

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9317112	A	02-09-1993	CA 2130347 A1	02-09-1993
			EP 0630406 A1	28-12-1994
			JP 7503855 T	27-04-1995
			WO 9317112 A1	02-09-1993

WO 02051231	A	04-07-2002	WO 02051231 A1	04-07-2002
			EP 1345714 A1	24-09-2003
			JP 2004524827 T	19-08-2004
			US 2004043953 A1	04-03-2004

WO 02083892	A	24-10-2002	FR 2823219 A1	11-10-2002
			CA 2444026 A1	24-10-2002
			EP 1383890 A2	28-01-2004
			WO 02083892 A2	24-10-2002
			JP 2004528844 T	24-09-2004

JP 2000157267	A	13-06-2000	NONE	

WO 0218613	A	07-03-2002	DE 10109690 A1	14-03-2002
			AU 8966601 A	13-03-2002
			WO 0218613 A1	07-03-2002
			EP 1313871 A1	28-05-2003
			US 2002110878 A1	15-08-2002

EP 0519113	A	23-12-1992	EP 0519113 A1	23-12-1992

US 3071518	A	01-01-1963	NONE	

GB 2075055	A	11-11-1981	JP 56144092 A	10-11-1981
			FR 2480306 A1	16-10-1981

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR2004/000354

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C12N15/01 C12N9/10 C12P13/06 C12P13/08 C12P13/12

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C12N C12P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, FSTA, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 93/17112 A (GENENCOR INT) 2 septembre 1993 (1993-09-02) cité dans la demande	1-4, 7-17,29, 30,35
Y	le document en entier	18-24, 27,28, 31-34
X	----- WO 02/051231 A (SCHROEDER HARTWIG ; BASF AG (DE); POMPEJUS MARKUS (DE); ZELDER OSKA) 4 juillet 2002 (2002-07-04)	1-4, 7-17,29, 30,35
Y	page 38, ligne 37 - page 40, ligne 17 page 62, ligne 29 - page 63, ligne 15; exemple 7 ----- -/-	18-24, 27,28, 31-34

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

6 septembre 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

04.11.2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Devijver, K

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	FLAVIN M ET AL: "ENZYMATIC SYNTHESIS OF HOMOCYSTEINE OR METHIONINE DIRECTLY FROM O-SUCCINYL-HOMOSERINE" BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA, AMSTERDAM, NL, vol. 132, no. 2, 15 mars 1967 (1967-03-15), pages 400-405, XP008028828 ISSN: 0006-3002 cité dans la demande	11-24, 27,28,35
Y	le document en entier	18-24, 27,28
X	----- SMITH I K ET AL: "UTILIZATION OF S-METHYLCYSTEINE AND METHYLMERCAPTAN BY METHIONINELESS MUTANTS OF NEUROSPORA AND THE PATHWAY OF THEIR CONVERSION TO METHIONINE. II. ENZYME STUDIES" BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA, AMSTERDAM, NL, vol. 184, no. 1, 17 juin 1969 (1969-06-17), pages 130-138, XP008028840 ISSN: 0006-3002 cité dans la demande	11-17, 29-35
Y	le document en entier	31-34
X	----- MAY OLIVER ET AL: "Inverting enantioselectivity by directed evolution of hydantoinase for improved production of L-methionine" NATURE BIOTECHNOLOGY, NATURE PUBLISHING, US, vol. 18, no. 3, mars 2000 (2000-03), pages 317-320, XP002154849 ISSN: 1087-0156 le document en entier	1-4,7, 9-16,35
A	----- WO 02/083892 A (MARLIERE PHILIPPE ; POCHET SYLVIE (FR); BOUZON MADELEINE (FR); CENTRE) 24 octobre 2002 (2002-10-24) cité dans la demande revendications 1-30	1,2, 7-11, 13-16,35
A	----- DUCHANGE N ET AL: "E.coli metB and metL (5' end) genes coding for cystathione gamma-synthase and aspartokinase II-homoserine dehydrogenase II" EMBL, 13 juin 1985 (1985-06-13), XP002274156 le document en entier	16-28
	----- -/--	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR2004/000354

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	KAWASHIMA T ET AL: "Cystathionine beta lyase / O-succinylhomoserine lyase" EMBL, 1 octobre 2001 (2001-10-01), XP002274157 le document en entier -----	16-25, 27,28
A	ARNOLD F H ET AL: "OPTIMIZING INDUSTRIAL ENZYMES BY DIRECTED EVOLUTION" ADVANCES IN BIOCHEMICAL ENGINEERING, BIOTECHNOLOGY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 58, 1997, pages 1-14, XP000891392 ISSN: 0724-6145 le document en entier -----	1-11
A	WEISSBACH H ET AL: "REGULATION OF METHIONINE SYNTHESIS IN ESCHERICHIA COLI" MOLECULAR MICROBIOLOGY, BLACKWELL SCIENTIFIC, OXFORD, GB, vol. 5, no. 7, 1987, pages 1593-1597, XP001037155 ISSN: 0950-382X cité dans la demande le document en entier -----	1-4,7-35
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 200043 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 2000-485354 XP002265367 & JP 2000 157267 A (AJINOMOTO KK) 13 juin 2000 (2000-06-13) cité dans la demande abrégé -----	1-4,7-35
A	WO 02/18613 A (DEGUSSA) 7 mars 2002 (2002-03-07) le document en entier -----	1-4,7-35
X	EP 0 519 113 A (AJINOMOTO KK) 23 décembre 1992 (1992-12-23) exemples 1,3 -----	1-4
X	US 3 071 518 A (RAFELSON JR MAX E ET AL) 1 janvier 1963 (1963-01-01) colonne 2, ligne 55 - ligne 63 colonne 3, ligne 3 - ligne 6 -----	1-4
	-/--	

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>KASE H ET AL: "L-METHIONINE PRODUCTION BY METHIONINE ANALOG-RESISTANT MUTANTS OF CORYNEBACTERIUM GLUTAMICUM" AGRICULTURAL AND BIOLOGICAL CHEMISTRY, JAPAN SOC. FOR BIOSCIENCE, BIOTECHNOLOGY AND AGROCHEM. TOKYO, JP, vol. 39, no. 1, 1975, pages 153-160, XP009012948 ISSN: 0002-1369 le document en entier</p>	1-4
X	<p>----- GB 2 075 055 A (AJINOMOTO KK) 11 novembre 1981 (1981-11-11) exemples 1,5</p>	11-16,35
X	<p>----- NAKAMORI S ET AL: "Mechanism of L-methionine overproduction by Escherichia coli: The replacement of Ser-54 by Asn in the MetJ protein causes the derepression of L-methionine biosynthetic enzymes" APPLIED MICROBIOLOGY AND BIOTECHNOLOGY, SPRINGER VERLAG, BERLIN, DE, vol. 52, no. 2, août 1999 (1999-08), pages 179-185, XP002242975 ISSN: 0175-7598 le document en entier</p> <p>-----</p>	11-16,35

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De la demande internationale n°
PCT/FR2004/000354

Cadre II Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 2 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n^{os} se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. ☐ Les revendications n^{os} se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
3. ☐ Les revendications n^{os} sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre III Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 3 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

voir feuille supplémentaire

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os}
4. ☒ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os} 1-4, 7-35 (partiellement, pour autant qu'applicables)

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUES SUR PCT/ISA/ 210

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs (groupes d') inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. revendications: 1-4,7-35 (partiellement, pour autant qu'applicables)

Procédé de préparation de microorganismes évolués permettant une modification d'une voie de biosynthèse de méthionine, microorganismes, gènes et protéines obtenus par ce procédé et leur utilisation dans un procédé de biotransformation.

2. revendications: 1-4,7-35 (partiellement, pour autant qu'applicables)

Procédé de préparation de microorganismes évolués permettant une modification d'une voie de biosynthèse de cystéine, microorganismes, gènes et protéines obtenus par ce procédé et leur utilisation dans un procédé de biotransformation.

3. revendications: 1-4,7-35 (partiellement, pour autant qu'applicables)

Procédé de préparation de microorganismes évolués permettant une modification d'une voie de biosynthèse de thréonine, microorganismes, gènes et protéines obtenus par ce procédé et leur utilisation dans un procédé de biotransformation.

4. revendications: 1-4,7-35 (partiellement, pour autant qu'applicables)

Procédé de préparation de microorganismes évolués permettant une modification d'une voie de biosynthèse de lysine, microorganismes, gènes et protéines obtenus par ce procédé et leur utilisation dans un procédé de biotransformation.

5. revendications: 1-4,7-35 (partiellement, pour autant qu'applicables)

Procédé de préparation de microorganismes évolués permettant une modification d'une voie de biosynthèse d'isoleucine, microorganismes, gènes et protéines obtenus par ce procédé et leur utilisation dans un procédé de biotransformation.

6. revendications: 1,2,7-35 (partiellement, pour autant qu'applicables)

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

Procédé de préparation de microorganismes évolués permettant une modification des voies de biosynthèse des acides nucléiques, microorganismes, gènes et protéines obtenus par ce procédé et leur utilisation dans un procédé de biotransformation.

7. revendications: 1,2,7-35 (partiellement, pour autant qu'applicables)

Procédé de préparation de microorganismes évolués permettant une modification des voies de biosynthèse des lipides, microorganismes, gènes et protéines obtenus par ce procédé et leur utilisation dans un procédé de biotransformation.

8. revendications: 1,2,7-35 (partiellement, pour autant qu'applicables)

Procédé de préparation de microorganismes évolués permettant une modification des voies de biosynthèse des sucres, microorganismes, gènes et protéines obtenus par ce procédé et leur utilisation dans un procédé de biotransformation.

9. revendications: 1,2,7-35 (partiellement, pour autant qu'applicables);
5,6,36,37 (complètement)

Procédé de préparation de microorganismes évolués permettant une modification des voies métaboliques qui participent à la consommation du NADPH, microorganismes, gènes et protéines obtenus par ce procédé et leur utilisation dans un procédé de biotransformation.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs à

nbres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR2004/000354

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9317112	A	02-09-1993	CA 2130347 A1 EP 0630406 A1 JP 7503855 T WO 9317112 A1	02-09-1993 28-12-1994 27-04-1995 02-09-1993
WO 02051231	A	04-07-2002	WO 02051231 A1 EP 1345714 A1 JP 2004524827 T US 2004043953 A1	04-07-2002 24-09-2003 19-08-2004 04-03-2004
WO 02083892	A	24-10-2002	FR 2823219 A1 CA 2444026 A1 EP 1383890 A2 WO 02083892 A2 JP 2004528844 T	11-10-2002 24-10-2002 28-01-2004 24-10-2002 24-09-2004
JP 2000157267	A	13-06-2000	AUCUN	
WO 0218613	A	07-03-2002	DE 10109690 A1 AU 8966601 A WO 0218613 A1 EP 1313871 A1 US 2002110878 A1	14-03-2002 13-03-2002 07-03-2002 28-05-2003 15-08-2002
EP 0519113	A	23-12-1992	EP 0519113 A1	23-12-1992
US 3071518	A	01-01-1963	AUCUN	
GB 2075055	A	11-11-1981	JP 56144092 A FR 2480306 A1	10-11-1981 16-10-1981